

Aus dem Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Agrar-
und Ernährungswissenschaftlichen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Direktor: Prof. Dr. med. Manfred J. Müller

**EINFLUSS EINER DIÄTETISCHEN GEWICHTSREDUKTION AUF DAS
VISZERALE UND ABDOMINAL-SUBKUTANE FETTGEWEBE UND
DEREN BEZIEHUNGEN ZUM TAILLENUMFANG UND
KARDIOMETABOLISCHEN RISIKO BEI PRÄMENOPAUSALEN
ÜBERGEWICHTIGEN UND ADIPÖSEN FRAUEN**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von BLÖCKER, THORDIS AGNETHE
aus Lübeck

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Laudes

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Möning

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2011

Zum Druck genehmigt; Kiel, den 04.07.2011

gez. Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	II
Anhangsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung und Fragestellung.....	1
2 Methoden.....	6
2.1 Studiendesign und –population.....	6
2.2 Gewichtsreduktionsprogramm.....	7
2.3 Anthropometrie.....	8
2.4 Erfassung der Körperzusammensetzung.....	8
2.4.1 Magnetresonanztomografie.....	8
2.4.2 Dual Energy X-ray Absorptiometry	9
2.5 Erfassung kardiometabolischer Risikofaktoren.....	10
2.5.1 Hyperinsulinämisches euglykämisches Clamp-Verfahren.....	10
2.5.2 Homeostasis Model Assessment (HOMA)-Index.....	12
2.5.3 Analytik der Blutfettwerte.....	13
2.5.4 Blutdruck.....	13
2.6 Statistik.....	14
3 Ergebnisse.....	15
3.1 Veränderungen des viszeralen und abdominal-subkutanen Fettgewebes und der Taillenumfänge von T0 zu T1.....	15
3.2 Beziehungen zwischen den Taillenumfängen und dem viszeralen und abdominal- subkutanen Fettgewebe.....	16
3.3 Veränderungen der kardiometabolischen Risikofaktoren von T0 zu T1.....	17
3.4 Beziehungen zwischen kardiometabolischen Risikofaktoren und viszeralem sowie abdominal-subkutanem Fettgewebe.....	19
4 Diskussion.....	22
4.1 Einfluss einer diätetischen Gewichtsreduktion auf die Fettverteilung am Rumpf.....	22
4.2 Welcher Taillenumfang repräsentiert den Verlust von viszeralem und abdominal- subkutanem Fettgewebe am besten?	27
4.3 Beziehungen zwischen der Abnahme von abdominal-subkutanem und viszeralem Fettgewebe und der Veränderung kardiometabolischer Risikofaktoren.....	31
5 Zusammenfassung.....	35
6 Literaturverzeichnis.....	36
Anhang.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation vor der Gewichtsreduktion (MW \pm SD).....	6
Tabelle 2: Vergleich des Ernährungszustandes, des viszeralen und abdominal-subkutanen Fettgewebes sowie der Taillenumfänge gemessen an 3 Referenzpunkten vor und nach der Gewichtsreduktion (MW \pm SD)	15
Tabelle 3: Pearson Korrelationskoeffizienten für die Beziehung der Taillenumfänge an 3 verschiedenen Referenzpunkten zu den Volumina an viszeralem und abdominal subkutanem Fettgewebe vor und nach der Gewichtsreduktion und den Veränderungen zu Studienbeginn und –ende.....	17
.	
Tabelle 4: Veränderungen der kardiometabolischen Risikofaktoren vor und nach der Gewichtsreduktion(MW \pm SD).....	18
Tabelle 5: Korrelationen der kardiometabolischen Risikofaktoren zum viszeralen und abdominal-subkutanen Fettgewebe vor und nach der Gewichtsreduktion (Pearson-Korrelationskoeffizient) und deren Veränderungen zu Studienbeginn und -ende	20

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
BCM	Body Cell Mass
BMI	Body Mass Index
DXA	Dual Energy X-Ray Absorpiometry
FFM	fettfreie Masse
FM	Fettmasse
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment-Insulinresistenz
IDF	International Diabetes Federation
KHK	koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomografie
M-Wert	Insulinabhängige Glukoseverbrauchsrate
SAT	subcutaneous adipose tissue
SD	Standardabweichung
TU_{Crista iliaca}	Taillenumfang auf Höhe der Crista iliaca gemessen
TU_{Mitte}	Taillenumfang in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und Crista iliaca gemessen
TU_{Rippe}	Taillenumfang auf Höhe des unteren Rippenbogens gemessen
VAT	visceral adipose tissue
WHO	World Health Organisation
WHR	waist-to-hip-ratio

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNGEN

Übergewicht und Adipositas erhöhen das Risiko an nicht übertragbaren chronischen Krankheiten wie Diabetes, Arteriosklerose, Bluthochdruck und den dadurch ausgelösten Folgen wie Herzinfarkt und Schlaganfall zu erkranken. Dass dafür nicht das allein die hohe Körperfettmasse verantwortlich ist, sondern vor allem die Fettverteilung, ist durch zahlreiche Studien nachgewiesen worden (Klein et al., 2007; Wang et al., 2005; Abate et al., 1995; Kuk et al., 2006; Lofgren et al., 2004; Folsom et al., 2000). Androide und gynoide Körperfettverteilung haben ein unterschiedliches Risiko für Insulinresistenz oder erhöhte Blutfettwerte. Dabei ist der androide (oder auch „zentrale“ bzw. „abdominelle“) Fettverteilungstyp, der durch einen hohen Taillenumfang und relativ niedrigeren Hüftumfang gekennzeichnet ist, mit einem höheren Risiko für Adipositas assoziierte Folgeerkrankungen verbunden; demgegenüber hat der gynoide Fettverteilungstyp, der eine vorwiegend gluteofemorale Fettmasse aufweist, ein geringeres gesundheitliches Risiko (Müller et al., 2007).

Fettgewebe besteht aus Fettzellen, Entzündungszellen, Gefäßen, Nerven und Bindegewebe. Es kommt im Körper in größeren zusammenhängenden subkutanen Depots vor (z.B. am Gesäß), als Organe umgebendes Fettgewebe oder z.B. im Muskel als vereinzelte intermuskuläre Fettzellen. Die größte Fettgewebsmenge befindet sich sowohl bei schlanken als auch bei adipösen Menschen subkutan (ca. 85 %), der geringere Anteil (ca. 15 %) liegt intraabdominal (Abate et al., 1995). Dennoch hängt die Verteilung der Fettmasse von Geschlecht, Trainingszustand, ethnischer Zugehörigkeit und der Gesamtmenge des Fettgewebes ab (Jensen, 2008). Das Fettgewebe am Rumpf wird in das abdominal subkutane Fett (subcutaneous adipose tissue, SAT) sowie in das viszerale Fett (visceral adipose tissue, VAT) unterteilt. Üblicherweise ist mit dem Begriff „viszerales Fettgewebe“ sowohl das intraperitoneale Fettgewebe, welches direkt über das Pfortadersystem drainiert, als auch das retroperitoneale Fettgewebe, das in den Gesamtkörperkreislauf abfließt, gemeint (Klein et al., 2007).

Während die Bedeutung des abdominalen SAT in Bezug auf die Insulinsensitivität noch unklar ist (Marcus et al; 1999; Abate et al., 1995), ist der negative Einfluss des VAT in mehreren Studien belegt worden (Kuk et al., 2006; Ross et al., 2002; Goodpaster et al.,

1999; Rönnema et al., 1997). Unabhängig von anderen Risikofaktoren ist es ein Prädiktor für ein erhöhtes kardiometabolisches Risiko, insbesondere für ein ungünstiges Lipidprofil (Nguyen-Duy et al., 2003). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen abdominalem SAT und Hyperlipidämie konnte nicht belegt werden (Nguyen-Duy et al., 2003). Dem Fettgewebe der Extremitäten wird bislang kein negativer Einfluss in Bezug auf Adipositas assoziierte Morbidität zugeschrieben, vermutlich wirkt es sogar protektiv (Freedland, 2006; Jensen, 2006).

Das Risiko für die Entwicklung einer Insulinresistenz und damit für das Auftreten eines Diabetes Mellitus Typ 2 sowie dessen Folgen (Herzinfarkt, Schlaganfall, pAVK, Retinopathie, Nierenversagen etc.) steigt mit dem Anteil des am Stamm befindlichen Körperfetts (Laaksonen et al., 2003; Kahn et al., 2001; Goodpaster et al., 1999). Als Pathomechanismen für das Auftreten metabolischer Risikofaktoren werden im Wesentlichen drei Hypothesen diskutiert:

- 1.) Die "Portale Hypothese" geht davon aus, dass durch vermehrte Lipolyse aus hypertrophen, insulinresistenten viszeralen Fettzellen die Leber mit freien Fettsäuren überflutet wird und konsekutiv eine Leberstoffwechselbeeinträchtigung mit gesteigerter Synthese von Lipoproteinen und der endogenen Glukoseproduktion entsteht (Jensen, 2008).
- 2.) Die so genannte "Overflow-Hypothese" stellt eine verminderte Lipidspeicherkapazität des subkutanen Fettgewebes als wesentlichen Pathomechanismus in den Vordergrund. Hierbei kommt es bei erhöhter Kalorienzufuhr zu hohen Plasmakonzentrationen an freien Fettsäuren, die auch in Zellen der Magermasse (z.B. Muskel, Leber) als sog. ektope Lipide eingelagert werden und den Stoffwechsel dieser Organe beeinträchtigen.
- 3.) Die "endokrine Hypothese" besagt, dass u.a. durch Sauerstoffmangel des hyperplastischen und hypertrophen Fettgewebes eine Makrophageneinwanderung erfolgt, wodurch vermehrt proinflammatorische Zytokine freigesetzt werden. Aber auch die Adipokinesekretion der Fettzellen selbst ist verändert. So wird z.B. das protektiv wirkende Adiponektin vermindert gebildet (Klein et al., 2007).

Um das Risiko für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms vorhersagen zu können, muss man den Phänotyp der Adipositas genauer bestimmen.

Methoden zur Messung der Körperfettverteilung

Es gibt verschieden sensitive Methoden zur Erfassung der Körperfettmasse und Fettverteilung. Die prozentuale Körperfettmasse kann z.B. durch Referenzmethoden wie *Air-Displacement-Plethysmographie* oder *Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry* erfasst werden (Bosy-Westphal et al., 2007). Genaue Aussagen in Bezug auf die Fettverteilung erhält man mit Hilfe der bildgebenden Verfahren Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT). Vor allem die MRT gilt wegen der nicht-invasiven Messung der gesamten Fettgewebsvolumina als Goldstandardverfahren zur Quantifizierung des VAT und SAT. In der Praxis einfacher anwendbar und kostengünstiger sind anthropometrische Messmethoden. Sie liefern indirekte Parameter der Körperzusammensetzung wie den Body-Mass-Index (BMI) als Maß der Körperfettmasse oder den Taillenumfang als Parameter der abdominalen Fettmasse oder den Quotienten aus Taillen- und Hüftumfang (*waist-to-hip-ratio*, WHR) als Index der Körperfettverteilung (Bosy-Westphal et al., 2007). Die Messung des Taillenumfanges zur Einschätzung des gesundheitlichen Risikos ist in den letzten Jahren häufig als die bessere Alternative zum Body-Mass-Index und der WHR propagiert worden. Es konnte gezeigt werden, dass das Morbiditätsrisiko bei gleichem BMI mit zunehmendem Taillenumfang steigt (Wannamethee et al., 2005; Kanaya et al., 2003), während bei gleichem Taillenumfang mit steigendem BMI kein Anstieg adipositasassoziierter Erkrankungen zu verzeichnen ist (Janssen, 2004). Allerdings gibt es keinen Konsensus hinsichtlich eines für die Messung des Taillenumfanges geeigneten Referenzpunktes. In der Literatur werden die drei folgenden Referenzpunkte zur Erfassung des Taillenumfanges am häufigsten genannt:

- 1.) direkt unter dem unteren Rippenbogen
- 2.) auf Höhe der Crista iliaca anterior superior
- 3.) in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und Crista iliaca.

Die WHO empfiehlt als Referenzpunkt die Mitte zwischen unterem Rippenbogen und der Crista iliaca, während NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) die Messung auf Höhe der Crista iliaca vorsieht (NHANES, 1996). Je nachdem, wo gemessen wird, variieren jedoch die Messergebnisse. Bei dem von der WHO propagierten Referenzpunkt ist z.B. der durchschnittliche Taillenumfang bei Frauen aller

BMI-Gruppen um etwa 5 cm kleiner im Vergleich zum NHANES-Referenzpunkt (Bosy-Westphal et al., 2007). Ebenso ändern sich die Prävalenzen erhöhter Taillenumfänge, je nachdem welcher *Cut-off* zu Grunde gelegt wird (Bosy-Westphal et al., 2010). Im Gegensatz zu den NCEP-ATPIII-Kriterien für das metabolische Syndrom, die einen erhöhten Taillenumfang bei Frauen ab 88 cm (bei Männern ab 102 cm) festlegen, liegt der *Cut-off* der *International Diabetes Federation* (IDF) schon bei 80 cm (bei Männern bei 94 cm) (Bosy-Westphal et al., 2007). Damit wird deutlich, dass es entsprechend der unterschiedlichen Referenzpunkte eine unterschiedliche Prävalenz erhöhter Taillenumfänge gibt. Somit hängt die Diagnose „Metabolisches Syndrom“ neben den anderen zur Definition gehörenden Parametern von den unterschiedlichen Referenzpunkten und den zu Grunde gelegten *Cut-offs* ab (Bosy-Westphal et al., 2007).

Einfluss der Gewichtsabnahme auf Fettverteilung und kardiometabolisches Risiko

Eine Reduktionsdiät hilft Übergewichtigen und Adipösen, Gewicht zu reduzieren und ihr metabolisches Risikoprofil zu verbessern (Ross et al., 1994; Colles et al., 2006; Mazzali et al., 2006; Redman et al., 2007). Gewichtsverlust und eine Steigerung der körperlichen Fitness wirken sich positiv auf die Blutfettwerte und die Insulinsensitivität aus (Ross et al., 2004; Larson-Meyer et al., 2006). Es gibt bereits Studien, in denen untersucht worden ist, wie sich eine Gewichtsreduktion auf die verschiedenen abdominalen Fettdepots auswirkt (Busetto et al., 2000; Goodpaster et al., 1999; Zamboni et al., 1993). Dabei bleibt es strittig, ob bei Gewichtsverlust überproportional viel VAT im Verhältnis zum abdominalen SAT abgebaut wird (Phillips et al., 2005; Pontiroli et al., 2002), oder ob ein relativ höherer Verlust an VAT verglichen mit dem abdominalen SAT nur bei Probanden auftritt, die insgesamt sehr viel an Gewicht verlieren oder überdurchschnittlich viel viszerales Fettgewebe vor der Gewichtsreduktion aufzuweisen hatten (Busetto et al., 2000).

Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Am Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der CAU Kiel wurden im Rahmen der von der DFG geförderten Studie mit dem Titel „Bedeutung qualitativer Veränderungen der fettfreien Körpermasse für den Energieverbrauch unter statischen und dynamischen Bedingungen der Energiebilanz bei adipösen Frauen“ von Januar

2007 bis Dezember 2007 dreißig adipöse und drei übergewichtige Probandinnen untersucht. Ziel der Untersuchungen war es u.a., die Veränderungen von metabolischen Risikofaktoren der Studienteilnehmerinnen nach einem Gewichtsreduktionsprogramm in Bezug zu den Veränderungen von abdominalem SAT und VAT und der Messung von Taillenumfängen zu setzen. Ebenfalls interessant ist die Frage, ob die Teilnehmerinnen dieser Studie vorwiegend abdominal subkutanen oder viszerales Fett abgebaut haben, und welcher Taillenumfang die Veränderung der Körperzusammensetzung am Rumpf am besten repräsentiert.

In dieser Arbeit wurden die folgenden Fragestellungen formuliert:

1. Wie verändert sich im Rahmen einer diätetischen Gewichtsreduktion das Verhältnis von subkutanem zu viszeralem Fettgewebe bei übergewichtigen/adipösen Frauen?

Wird viszerales Fettgewebe in gleichem Maße abgebaut wie abdominal subkutanen?

2. Welcher Referenzpunkt zur Taillenumfangsmessung repräsentiert den Verlust von viszeralem Risikofettgewebe am besten?

3. Welche Beziehungen zeigt die Abnahme von abdominal subkutanem und viszeralem Fettgewebe zur Veränderung kardiometabolischer Risikofaktoren?

Hier sollen die Veränderungen von Blutdruck, Insulinsensitivität und Plasmalipiden als Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms in Beziehung zu den Veränderungen der Fettverteilung am Rumpf gesetzt werden.

2 METHODEN

2.1. Studiendesign und –population

Für die am Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der CAU Kiel durchgeführte Studie („Bedeutung qualitativer Veränderungen der fettfreien Körpermasse für den Energieverbrauch unter statischen und dynamischen Bedingungen der Energiebilanz bei adipösen Frauen“, DFG MU 714/8-3) wurden Probandinnen mit einem BMI $>28 \text{ kg/m}^2$ ausgewählt, also Frauen die stark übergewichtig oder adipös waren. Das Alter lag zwischen 22 und 40 Jahren. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren: Schwangerschaft und Stillzeit, Rauchen, chronische (Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes) oder atopische Krankheiten (Asthma, allergische Rhinitis, Neurodermitis) sowie regelmäßig betriebene sportliche Aktivität $>2\text{h/Woche}$. Aufgrund der MRT-Untersuchungen konnten keine Probandinnen mit Metallimplantaten oder Klaustrophobie teilnehmen. Die Probandinnen wurden durch Zeitungsannoncen und per Aushang in Supermärkten und Apotheken rekrutiert.

Zu Beginn der Studie (T0) und nach erfolgreicher Diät (T1) wurden Messungen der Körperzusammensetzung und Taillenumfänge sowie kardiometabolischer Risikofaktoren und der körperlichen Fitness durchgeführt. Die diätetische Gewichtsreduktion bestand aus einer Niedrigkaloriendiät und einer wöchentlichen Ernährungsberatung. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel geprüft und bewilligt. Die Probandinnen haben vor ihrer Teilnahme eine Einwilligungserklärung unterzeichnet.

Tabelle 1 zeigt eine Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht und BMI: Charakterisierung der Studienpopulation zu T0 (MW \pm SD)

	übergewichtige und adipöse Frauen n = 33	Wertebereich
Alter, Jahre	30,8 \pm 6,0	22,0 - 40,0
Größe, cm	168 \pm 8	150 - 183
Gewicht, kg	100,9 \pm 18,3	72,6 - 136,6
BMI, kg/m^2	35,5 \pm 4,7	28,2 - 46,8

BMI, Body Mass Index

Die 33 Probandinnen waren bei Studienbeginn prämenopausal. Nur drei Probandinnen waren nach dem BMI übergewichtig, die übrigen 30 adipös. Der niedrigste BMI lag bei 28,2 kg/m², während der höchste BMI 46,8 kg/m² betrug.

2.2 Gewichtsreduktionsprogramm

Hauptbestandteil des mindestens zehnwöchigen Gewichtsreduktionsprogramms war eine Niedrigkaloriendiät, bei der zwei von drei täglichen Mahlzeiten durch eine „*Body Cell Mass*“-Mahlzeit (BCM)(PreCon GmbH & Co.KG; Darmstadt, Deutschland) ersetzt wurden. Diese „Basiskost“, die in verschiedenen Geschmacksrichtungen erhältlich ist, wurde mit einem fettreduzierten Milchprodukt (z.B. Magermilch, Magerquark, Buttermilch, Kefir (max. 1,5% Fett)) zu einer eiweißreichen, fettarmen Mahlzeit angerührt (ca. 210 kcal pro Portion). Außerdem standen noch Riegel (Schoko- oder Reserveriegel) oder Gemüsecreme (je etwa 230 kcal) zur Auswahl. Die dritte Tagesmahlzeit sollte fettarm, vitamin- und eiweißreich sein und nicht mehr als 400 kcal enthalten. Sie wurde von den Teilnehmerinnen nach Anleitung durch eine Diätassistentin selbst zusammengestellt. Zusätzlich wurde eine Aufnahme von mindestens zwei Litern kalorienarmer Flüssigkeit empfohlen, dazu war ein Glas Gemüsesaft oder -brühe ohne kalorische Anrechnung erlaubt. Über die Woche verteilt durfte über sieben so genannte „Bonuspunkte“ a'100 kcal frei verfügt werden. Somit ergibt sich eine tägliche Energieaufnahme von durchschnittlich ca. 1000 kcal bei einer Proteinzufuhr von ca. 62 g (25% Energie).

Die wöchentlichen Treffen mit einer Ernährungsberaterin hatten zum Ziel, Probleme bei der Einhaltung der Diät zu besprechen, das Essverhalten zu analysieren und die Compliance zu fördern. Außerdem wurden bei jeder Zusammenkunft der Ernährungszustand und die Körperzusammensetzung erfasst. Zusätzlich wurde bei allen Probandinnen vor Studienbeginn sowie im Verlauf jeweils ein Ernährungsprotokoll geführt, das Aufschluss über verzehrte Nahrung und Trinkmenge geben sollte.

2.3 Anthropometrie

Die Messung der Körpergröße fand barfuss im Stehen mit gestrecktem Rücken und geradem Kopf mit einem genormten Stadiometer (Seca, Vogel & Halke GmbH&Co., Hamburg, Deutschland) statt. Die Größe wurde auf 0,5 cm genau angegeben. Das Körpergewicht wurde mittels einer kalibrierten elektronischen Waage bis auf 0,01 kg gemessen. Aus den gewonnenen Daten wurde für jede Probandin der BMI errechnet ($BMI = \text{Körpergewicht(kg)} / \text{Körpergröße(m}^2\text{)}$).

Der Taillenumfang wurde mit einem Maßband in drei verschiedenen Höhen gemessen: auf der Höhe des unteren Rippenbogens (TU_{Rippe}), auf der Höhe der Crista iliaca ($TU_{\text{crista iliaca}}$) und in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und Crista iliaca (TU_{Mitte}). Abgelesen wurde jede Messung auf der mittleren Axillarlinie mittels eines nicht elastischen Maßbandes. Zusätzlich wurde der Hüftumfang auf Höhe der Symphyse erfasst. Bei den Messungen in Unterwäsche wurden die Teilnehmerinnen aufgefordert auszuatmen und die Arme locker hängen zu lassen.

Ein Taillenumfang > 88 cm für Frauen gilt laut WHO und *American Heart Association* (AHA) als erhöht (WHO, 2006). Die *International Diabetes Federation* wertet hingegen schon einen Taillenumfang von >80 cm bei Frauen als erhöht. In beiden Fällen wird der Taillenumfang auf Höhe der Mitte zwischen Crista iliaca und unterem Rippenbogen gemessen (IDF, 2006).

2.4 Erfassung der Körperzusammensetzung

Mit Hilfe von Magnetresonanztomographie und *DXA-Scan* wurden die Fettmasse und Fettverteilung ermittelt. Die Untersuchungen erfolgten im Institut für Diagnostische Radiologie unter Leitung von Prof. Dr. med. M. Heller und dank Mitwirkung von Prof. Dr. rer. nat. C.-C. Glüer (Abt. für Medizinische Physik).

2.4.1 Magnetresonanztomographie

Für die Erstellung der Ganzkörperaufnahmen mittels Magnetresonanztomographie wurde ein 1,5 Tesla MRT-Gerät (Magnetom Vision, Siemens AG, Erlangen, Germany) verwendet. Für die T1-gewichteten transversalen Schichtaufnahmen wurde die *Spin-Echo*-Sequenz mit einer Echozeit (*time to echo*) von 15,0 msec und einer Repe-

titionszeit (*time to repeat*) von 575,0 msec gewählt. Die Schichtdicke betrug 10 mm.

Für die Auswertung der MRT-Aufnahmen wurde das Computerprogramm *Slice-O-matic* (Tomovision 4.3, Montreal, Canada) zur Quantifizierung von Fettgewebe benutzt. Da Fettgewebe sich im Grauton von den umliegenden Gewebetypen unterscheiden lässt, lässt sich mit der sog. *Morpho*-Funktion dieser Bereich bei großflächigen Fettansammlungen farbig markieren, d.h. alle Flächen derselben Grauabstufung werden automatisch erfasst, und per Hand korrigiert und ausgemalt. Dies Verfahren bietet sich besonders beim subkutanen Fettgewebe an. Zur Markierung viszeralen Fettgewebes wurde dagegen die sog. *Edit*-Funktion verwendet. Bei dieser Funktion werden Pixel für Pixel mit der Maus auch noch kleinste Fettansammlungen farbig erkennbar gemacht. Bei den so segmentierten Bildern wurden mit Hilfe der sog. *Surface/Volume*-Funktion die farbig markierten Bereiche ausgemessen und die Fläche in cm² angegeben. Multipliziert man die Flächen mit der Schichtdicke und addiert diese anschließend auf, so bekommt man ein Fettgewebsvolumen.

Für die Quantifizierung des abdominalen Fettgewebes wurden die Bilder vom unteren Zwerchfellrand bis zur Höhe der Femurköpfe ausgewertet, wobei beim VAT nicht zwischen intra- und retroperitonealem Fettgewebe unterschieden wurde.

2.4.2 Erfassung der Körperzusammensetzung mittels *Dual Energy X-ray Absorptiometry* (DXA)

Ein weiteres Verfahren zur Erfassung der Körperzusammensetzung ist der DXA-Scan, durch den zwar sehr genau angegeben werden kann, aus wie viel Fett bzw. Magermasse ein Mensch besteht, jedoch findet keine Unterscheidung statt, ob es sich um subkutanes oder viszerales Fettgewebe handelt.

Das Prinzip der *Dual Energy X-ray Absorptiometry* besteht darin, zwei verschieden starke Photonenstrahlungen (40keV bzw. 80 keV) gleichzeitig einzusetzen. Durch die exponentielle Abschwächung der Photonen durch Absorption und Streuung kann nach folgender Formel ($R = \frac{\text{Photonenabschwächung bei niedriger Energie}}{\text{Photonenabschwächung bei höherer Energie}}$) ein gewebespezifischer R-Wert ermittelt werden. Die Bildanalyse erfolgt computergestützt. Durch die DXA-Methode können mehrere Kompartimente identifiziert werden: Fettmasse, Weichteilmagermasse und Knochenmineralgehalt.

Die Untersuchung bietet bei geringer Strahlenbelastung eine hohe Präzision in Bezug auf Knochendichte, prozentuale Körperfettmasse und regionale Fettmasse (Rumpffett, Armfett, Beinfett), eine Unterscheidung in viszerales und subkutanes Fettgewebe ist jedoch nicht möglich.

2.5 Erfassung kardiometabolischer Risikofaktoren

Im Rahmen dieser Studie wurden die für das Metabolische Syndrom bedeutsamen kardiometabolischen Risikofaktoren wie Insulinsensitivität, Blutdruck, Gesamt- sowie HDL- und LDL-Cholesterin und Triglyceride gemessen.

2.5.1 Erfassung der Insulinsensitivität durch das hyperinsulinämische euglykämische Clamp-Verfahren nach DeFronzo (1979)

Das Prinzip des hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Verfahrens besteht darin, über die Glukosemenge, die bei konstanter Insulininfusion nötig ist, um den Nüchternblutzuckerspiegel aufrecht zu erhalten, Rückschlüsse auf die Insulinsensitivität der Probandin zu ziehen. In dieser Studie wurde das Clampsystem von EKF-*diagnostics* (Clamp System, EKF-diagnostic sales GmbH, Barleben, Deutschland) verwendet, welches aus einem Blutglukosemessgerät (BIOSEN C-Line, EKF-diagnostic GmbH, Barleben, Deutschland), einer Infusionsspritzenpumpe (Fresenius Injectomat-C-IS), einer Volumetrischen Infusionspumpe (Fresenius INCA-ST) und einem Accu-Check-Sensor Complete (batteriebetriebenes Notfall-Ersatzgerät zur Blutzuckermessung) sowie einem PC (Softwareversion: EKF-Clamp 1.37) besteht.

Die Untersuchung begann morgens nüchtern, wobei der Abstand zur letzten Mahlzeit mindestens zwölf Stunden betragen sollte. Über einen in der Armvene liegenden Zugang wurde Insulin (Actrapid, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dänemark) in konstanter Rate infundiert, bis ein erhöhter Plasmainsulinspiegel erreicht war, der auf diesem Niveau konstant gehalten wurde. Die verabreichte Menge an Insulin wurde individuell vom Computer (EKF-Clamp 1.37) auf Grund des basalen Blutzuckerspiegels und des Körpergewichts berechnet. Zehn Minuten später wurde mit der Verabreichung der Glukoseinfusion (20%) begonnen, die jeweils so angepasst wurde, dass der angestrebte euglykämische Zustand erreicht war. Die Glukoseinfusionsmenge, die benötigt wurde,

um dieses „*steady state*“ zu halten, entspricht (nach Korrektur der Schwankungen im Blutzucker) der Insulinsensitivität des Körpers.

In fünfminütigem Abstand wurde während der ca. zweistündigen Untersuchung arterialisiertes Blut aus der Vene des Handrückens entnommen, um den Plasmaglukosegehalt zu bestimmen. Zur Gewinnung von arterialisiertem Blut aus einer dorsalen Handvene wurde die Hand während der Untersuchung in einer Wärmebox auf ca. 55°C erwärmt. Die Blutproben wurden über *end-to-end* Kapillaren aufgenommen, in einem vorgefüllten Reaktionsgefäß hämolysiert und anschließend im Glukosemessgerät durch die Glukoseoxidasemethode gegen eine Kalibrierlösung vermessen.

Die Gesamtkörperglukoseaufnahme (M-Wert, für *Glucose metabolized*) wurde wie folgt berechnet (DeFronzo et al., 1979): Zunächst wurde die Glukoseinfusionsrate (G_i) von der Einheit ml/h in mg/(kg*min) umgerechnet:

$$G_i \text{ (mg/(kg*min))} = \frac{200 \text{ mg/ml} * G_i \text{ (ml/h)}}{60 \text{ min} * KG \text{ (kg)}}$$

Die 200 mg/ml ergeben sich durch die 20 %ige Glukoselösung und KG steht für das jeweilige Körpergewicht in kg.

Die Glukoseinfusionsrate wurde anschließend noch um das Verteilungsvolumen und die Schwankungen in der Glukosekonzentration (SC) korrigiert. Die SC wurde wie folgt berechnet:

$$SC \text{ (mg/(kg*min))} = \frac{(G_2 - G_1) * 10 * (0,19 * KG)}{(T_2 - T_1) * KG}$$

G_2 und G_1 sind die Glukosekonzentrationen in mg/dl am Ende und am Anfang der Zeitperiode. $(G_2 - G_1) * 10 * (0,19 * KG)$ berechnet die Glukose (mg), die aus dem Glukoseverteilungsraum innerhalb der Zeitperiode verschwunden oder hinzugekommen

ist. $T_2 - T_1$ ist die Zeitperiode, für die der M-Wert berechnet wurde, diese betrug etwa 5 Minuten.

Berechnung der M-Werte für die jeweiligen Zeitintervalle:

$$M \text{ (mg/(kg*min))} = G_i - SC$$

Die auf diese Weise berechneten M-Werte wurden über die letzten 20 min der Untersuchung (*steady state*) gemittelt und ergaben somit den endgültigen M-Wert für die jeweilige Probandin.

Die endogene Glukoseproduktion ist beim Gesunden unter den Bedingungen der Hyperinsulinämie fast vollständig unterdrückt und findet damit keinen Eingang in die Berechnung des M-Wertes (Müller, 2007).

Nach Abschluss der Untersuchung wurden die Blutzuckerwerte der Probandinnen bis zu einer Stunde weiter kontrolliert und der fortbestehend erhöhte Glukosebedarf mittels Glukoseinfusion ausgeglichen. Außerdem nahmen die Studienteilnehmerinnen im Anschluss an die Untersuchung Apfelsaft und Joghurt zu sich. Sie wurden über Symptome und Verhalten im Falle einer Hypoglykämie aufgeklärt und erhielten Traubenzucker mit auf den Weg.

2.5.2 Homeostasis model assessment (HOMA-Index)

Der HOMA-Index (*homeostasis model assessment*) wurde zur Erfassung der hepatischen Insulinresistenz herangezogen. Er ist ein Modell zur Berechnung der Insulinresistenz aus Nüchterninsulin- und Glukosewerten und wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Nüchterninsulin (}\mu\text{U/ml)} \times \text{Nüchternglukose (mmol/l)} / 22,5$$

(Matthews et al. 1985).

In dieser Studie wurden die *Cut-offs* für den HOMA-Index bei einem Wert $>2,61$ festgelegt, d.h. dass alle darüber liegenden Werte als erhöht angesehen wurden (Matthews et al. 1985). Der HOMA-Index wurde bei Probandinnen mit einem

Nüchternglukosespiegel von $>7,0$ mmol/l nicht berechnet. Die Bestimmung des Plasma-Glukosespiegels erfolgte durch eine enzymatische Methode (Hexokinase). Die Analyse der Plasmainsulinkonzentration wurde mittels eines *Electro Chemi Luminescence Immuno Assays (ECLIA, Insulin Elecsys, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland)* durchgeführt. Die analytische Sensitivität der Methode beträgt 0,2 mU/l und die intra- und inter-assay Variationskoeffizienten lagen nach Herstellerangaben bei 1,2% und 4,3% für Insulin. Glukose- und Insulinspiegel wurden auf dem VITROS® 5,1 FS Analysesystem (*Ortho-Clinical Diagnostics GmbH 2009, Neckargemünd, Deutschland*) mit dem jeweiligen Kit von *Ortho-Clinical Diagnostics* bestimmt. Normwert für Glukose: $<6,1$ mmol/l (<109 mg/dl).

2.5.3 Analytik der Blutfette

Die Bestimmung der Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen erfolgte enzymatisch durch Hydrolyse von Cholesterinester und Triglyceriden zu Cholesterin und Glycerol. Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride wurden über das VITROS® 5,1 FS Analysesystem (*Ortho-Clinical Diagnostics GmbH 2009, Neckargemünd, Deutschland*) mit den jeweiligen Kits von *Ortho-Clinical Diagnostics* analysiert.

Folgende Referenzbereiche wurden als Normalwerte zugrunde gelegt: Triglyceride <150 mg/dl, Gesamt-Cholesterin <250 mg/dl, HDL-Cholesterin >40 mg/dl.

2.5.4 Blutdruck

Der arterielle Blutdruck der Probanden wurde indirekt nach Riva-Rocci (1896) mit Hilfe einer aufblasbaren Blutdruckmanschette am Oberarm gemessen. Die Messung fand in Ruhe sitzend auf Herzhöhe statt. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruckwert wurden auf 5 mmHg genau bestimmt.

2.6 Statistik

Die deskriptive Statistik (Mittelwerte \pm SD) wurde mithilfe von SPSS (*Statistical Package for the Social Science* bzw. *Superior Performance Software Systems*, Version 14.0) für Windows durchgeführt. Zusätzlich wurde gegebenenfalls der *Range* angegeben. Die Graphiken der Regressionen mit Angabe der Geradengleichung sowie dem Bestimmtheitsmaß wurden mit dem Programm Microsoft Office Excel 2005 erstellt.

Zur Ermittlung signifikanter Unterschiede zwischen T0 und T1 wurde ein t-Test bei gepaarten Stichproben angewandt. Lineare Zusammenhänge zwischen zwei metrischen Variablen wurden mittels Korrelationsanalyse erfasst, und der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Die Höhe zweier Korrelationskoeffizienten $r(x_1, y)$ und $r(x_2, y)$ wurde mithilfe der Methode nach Meng et al. (1992) getestet. Dieser Test berücksichtigt die Interkorrelation ($r(x_1, x_2)$) zwischen beiden Korrelationen (Meng et al., 1992).

Alle statistischen Testverfahren waren zweiseitig und es wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $<5\%$ ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse mit einem, bei Irrtumswahrscheinlichkeiten $<1\%$ und $<0,1\%$ ($p < 0,01$ und $p < 0,001$) mit zwei bzw. drei Sternchen gekennzeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Veränderung des viszeralen und abdominal-subkutanem Fettgewebes und der Taillenumfänge von T0 zu T1

In **Tabelle 2** sind Daten zur Körperzusammensetzung und Fettverteilung der Probandinnen zum Studienbeginn (T0) und –ende (T1) sowie deren Veränderung (T1-T0) angegeben. Die Probandinnen verloren durch die Intervention im Durchschnitt 8,3 kg an Gewicht; die höchste Gewichtsabnahme betrug 19,3 kg, die geringste nur 1,6 kg. Bei einem mittleren Ausgangsgewicht von 100,9 kg entspricht dies einem mittleren Gewichtsverlust von 8,2%. Die Abnahme des BMI war ebenfalls signifikant und lag zwischen $-0,6 \text{ kg/m}^2$ und $-6,1 \text{ kg/m}^2$. Die Probandinnen haben im Mittel 9,1% Fettmasse abgebaut. Die fettfreie Masse hat sich dagegen nicht signifikant verändert.

Tabelle 2 Vergleich des Ernährungszustandes, des viszeralen und abdominal-subkutanen Fettgewebsvolumens sowie der Taillenumfänge gemessen an 3 Referenzpunkten zu T0 und T1 (MW \pm SD)

	T0	T1	T1-T0	p-value*
Gewicht, kg	100,93 \pm 18,29	92,58 \pm 17,42	-8,32 \pm 4,23	0,001
BMI, kg/m²	35,5 \pm 4,7	32,5 \pm 4,5	-3,0 \pm 1,4	0,001
FFM_{DXA}, kg	54,03 \pm 10,20	53,5 \pm 7,99	-0,49 \pm 3,81	0,47
FM_{DXA}, %	43,20 \pm 4,74	39,23 \pm 5,37	-3,97 \pm 3,08	0,001
VAT, cm³	1753 \pm 815	1517 \pm 769	-236 \pm 292	0,001
SAT, cm³	11368 \pm 369	9614 \pm 3682	-1754 \pm 1231	0,001
VAT/SAT	0,15 \pm 0,07	0,18 \pm 1,71	0,03 \pm 1,73	n.s.
TU_{Rippe}, cm	99,6 \pm 9,5	93,8 \pm 9,6	-5,8 \pm 5,5	0,001
TU_{Mitte}, cm	110,5 \pm 12,3	101,3 \pm 12,1	-9,1 \pm 8,1	0,001
TU_{Crista iliaca}, cm	114,5 \pm 14,2	110,0 \pm 13,2	-4,4 \pm 10,3	0,05

BMI body mass index , FFM fettfreie Masse, FM Fettmasse, VAT *visceral adipose tissue*, SAT

subcutaneous adipose tissue, n.s. nicht signifikant * Unterschied zwischen T0 und T1 (gepaarter t-Test)

Sowohl das SAT als auch das VAT nahmen durch die Gewichtsreduktion signifikant ab.

Während das SAT im Mittel um 15,4% reduziert wurde, nahm das VAT nur um durchschnittlich 13,5% ab. Das Verhältnis von VAT zu SAT änderte sich nicht.

Die Taillenumfänge gemessen an drei verschiedenen Referenzpunkten verringerten sich durch die Intervention alle signifikant. Die größte Abnahme (-8,3%) erfolgte bei TU_{Mitte} . Beim TU_{Rippe} war dagegen eine Abnahme um -5,8% zu erfassen, während der $TU_{Crista\ iliaca}$ sich lediglich um -3,8% verringerte.

3.2 Beziehungen zwischen den Taillenumfängen und dem viszeralen und abdominal-subkutanen Fettgewebe

In **Tabelle 3** sind die Beziehungen des VAT und SAT und deren Veränderungen von T0 zu T1 zu den drei Taillenumfängen dargestellt. Zum Zeitpunkt T0 war der TU_{Rippe} signifikant höher mit dem VAT assoziiert als der $TU_{Crista\ iliaca}$ ($p < 0,001$) und der TU_{Mitte} ($p < 0,05$). Nach Gewichtsreduktion wies TU_{Rippe} nach wie vor die engste Beziehung zum VAT auf ($p < 0,001$), weniger stark korrelierten TU_{Mitte} und $TU_{Crista\ iliaca}$ mit VAT.

Setzt man die Veränderung der Taillenumfänge von T0 zu T1 in Beziehung zu den Veränderungen des VAT, so ist nur die Assoziation von ΔTU_{Rippe} zu ΔVAT signifikant. Die Veränderungen der Taillenumfänge TU_{Mitte} und $TU_{Crista\ iliaca}$ korrelierten dagegen nicht mit den Veränderungen des VAT.

Hinsichtlich ihrer Beziehung zum abdominal SAT unterscheiden sich die drei Taillenumfänge weder zu Beginn noch am Ende der Studie. Dagegen zeigten nur die Abnahme von TU_{Rippe} und TU_{Mitte} signifikante Beziehungen zur Abnahme des SAT. Die Assoziation zwischen ΔSAT und $\Delta TU_{Crista\ iliaca}$ unterliegt einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 8% und ist damit nicht signifikant.

Tabelle 3 Pearson Korrelationskoeffizienten für die Beziehung der Taillenumfänge an 3 verschiedenen Referenzpunkten zu den Volumina an viszeralem und abdominal-subkutanem Fettgewebe vor und nach der Gewichtsreduktion und den Veränderungen von Studienbeginn bis –ende

	TU _{Rippe}	TU _{Crista iliaca}	TU _{Mitte}
T0			
VAT_{T0}	0,79***	0,40***	0,63***
SAT_{T0}	0,67***	0,65***	0,59***
T1			
VAT_{T1}	0,80***	0,70***	0,72***
SAT_{T1}	0,78***	0,78***	0,75***
$\Delta T1-T0$			
VAT_{$\Delta T1-T0$}	0,43*	0,24	0,24
SAT_{$\Delta T1-T0$}	0,40*	0,31	0,35*

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$

3.3 Veränderungen der kardiometabolischen Risikofaktoren von T0 zu T1

In **Tabelle 4** werden die für das metabolische Syndrom kennzeichnenden kardiometabolischen Risikofaktoren zum Zeitpunkt T0 und T1 und für $\Delta T1-T0$ dargestellt. In diesem Zeitraum trat eine signifikante Verbesserung der Blutzucker- und Insulinspiegel sowie des M-Wertes auf. Der HOMA-Index veränderte sich dagegen nicht signifikant. Ebenso veränderten sich die Blutfettwerte von T0 zu T1 nicht. Dagegen verringerte sich sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck durch die Intervention.

Tabelle 4 Veränderungen der kardiometabolischen Risikofaktoren vor und nach Gewichtsreduktion (MW \pm SD)

	T0	T1	T1-T0	p-value*
Insulin , mmol/l	17,46 \pm 11,01	14,30 \pm 8,07	-4,22 \pm 8,45	0,05
Blutzucker , mmol/l	4,61 \pm 0,46	4,45 \pm 0,38	-0,16 \pm 0,42	0,05
HOMA-Index	3,68 \pm 2,57	3,04 \pm 1,66	-0,65 \pm 2,35	n.s.
M-Wert	4,84 \pm 2,25	5,69 \pm 2,41	0,85 \pm 1,50	0,01
Triglyceride , mg/dl	134,76 \pm 60,73	124,15 \pm 55,12	-10,61 \pm 49,49	n.s.
Cholesterin , mg/dl	186,67 \pm 35,73	180,33 \pm 34,42	-6,33 \pm 31,21	n.s.
HDL , mg/dl	61,60 \pm 17,44	62,88 \pm 16,06	1,27 \pm 12,60	n.s.
LDL , mg/dl	98,12 \pm 28,60	91,49 \pm 28,67	-6,62 \pm 22,65	n.s.
Blutdruck systolisch , mmHg	124 \pm 10	118 \pm 10	-6 \pm 13	0,01
Blutdruck diastolisch , mmHg	81 \pm 10	76 \pm 8	-6 \pm 9	0,01

HDL *high density lipoprotein*, LDL *low density lipoprotein*, n.s. nicht signifikant

*Unterschied zwischen T0 und T1 mittels gepaartem T-Test

3.4 Beziehungen zwischen kardiometabolischen Risikofaktoren und viszeralem sowie abdominal-subkutanem Fettgewebe

In der **Tabelle 5** sind die Korrelationen der kardiometabolischen Risikofaktoren zum VAT und SAT zu Beginn und Ende der Studie dargestellt. Es bestand eine positive Beziehung zwischen VAT und dem Insulinspiegel, dem HOMA-Index, den Triglyceriden und dem diastolischen Blutdruck zum Zeitpunkt T0. Der M-Wert korrelierte dagegen invers mit dem VAT. Das SAT korrelierte negativ mit dem M-Wert und den Triglyceriden, positiv mit HDL und dem systolischen und diastolischen Blutdruck zu Beginn der Studie.

Zum Zeitpunkt T1 korrelierte das VAT positiv mit dem Insulinspiegel und dem HOMA-Index und negativ mit dem M-Wert, es ist hingegen keine Beziehung zu den Blutfettwerten und zum Blutdruck mehr nachweisbar. Das SAT korrelierte positiv mit dem Insulinspiegel und dem M-Wert, zu den Blutfettwerten und dem Blutdruck bestand dagegen ebenfalls zum Zeitpunkt T1 keine Beziehung.

Die Korrelation des SAT zum Zeitpunkt T0 mit der Abnahme des SAT betrug $r=-0,18$ und war nicht signifikant. Das VAT korrelierte zu T0 mit der Abnahme des VAT um $r=-0,33$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 6%. Die Abnahme des VAT zeigte dagegen keine signifikante Beziehung zum Alter der Probandinnen ($r=-0,31$, Irrtumswahrscheinlichkeit 8%).

Außerdem wurden die Veränderungen der kardiometabolischen Risikofaktoren von T0 zu T1 in Beziehung zu den Veränderungen von SAT und VAT im gleichen Zeitraum gesetzt. Die Veränderungen des basalen Insulinspiegels und des HOMA-Index korrelierten mit der Abnahme von VAT, jedoch nicht mit der Abnahme von SAT. Ebenso besteht lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Abnahme des VAT (nicht jedoch zwischen der Abnahme des SAT) und der Verbesserung des systolischen Blutdrucks.

Zwischen der Abnahme des abdominalen SAT und den Veränderungen der kardiometabolischen Risikofaktoren konnte keine Korrelation festgestellt werden.

Tabelle 5 Korrelationen der kardiometabolischen Risikofaktoren zu VAT und SAT vor und nach der Gewichtsreduktion (Pearson- Korrelationskoeffizient) und deren Veränderungen zu Studienbeginn und -ende

Kardiomet. Risikofaktoren T0	VAT _{T0}	SAT _{T0}
Insulin	0,51*	0,36 n.s.
Blutzucker	0,35 n.s.	-0,02 n.s.
HOMA-Index	0,54**	0,31 n.s.
M-Wert	-0,58**	-0,43*
Triglyceride	0,42*	-0,62**
Cholesterin	0,14 n.s.	0,14 n.s.
HDL	-0,34 n.s.	0,20*
LDL	0,20 n.s.	-0,08 n.s.
Blutdruck systolisch	0,33 n.s.	0,39*
Blutdruck diastolisch	0,36*	0,40*

Kardiomet. Risikofaktoren T1	VAT _{T1}	SAT _{T1}
Insulin	0,63**	0,60**
Blutzucker	0,29 n.s.	0,09 n.s.
HOMA-Index	0,54**	0,31 n.s.
M-Wert	-0,54**	-0,50**
Triglyceride	0,16 n.s.	0,20 n.s.
Cholesterin	0,13 n.s.	0,14 n.s.
HDL	-0,32 n.s.	-0,18 n.s.
LDL	0,26 n.s.	0,12 n.s.
Blutdruck systolisch	0,08 n.s.	0,24 n.s.
Blutdruck diastolisch	0,25 n.s.	0,26 n.s.

	Δ VAT	Δ SAT
Δ Insulin	0,40*	0,25 n.s.
Δ Blutzucker	0,18 n.s.	0,00 n.s.
Δ HOMA	0,49*	0,31 n.s.
Δ M-Wert	-0,22 n.s.	0,12 n.s.
Δ Triglyceride	0,05 n.s.	0,13 n.s.
Δ Cholesterin	0,11 n.s.	0,01 n.s.
Δ HDL	0,09 n.s.	0,12 n.s.
Δ LDL	0,10 n.s.	0,04 n.s.
Δ Blutdruck systolisch	0,41*	0,12 n.s.
Δ Blutdruck diastolisch	0,06 n.s.	0,12 n.s.

HDL *high density lipoprotein*, LDL *low density lipoprotein*, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, n.s. nicht signifikant

4 DISKUSSION

4.1 Einfluss einer diätetischen Gewichtsreduktion auf die Fettverteilung am Rumpf

Im Rahmen der Gewichtsreduktion kam es zu einer Verringerung des SAT um durchschnittlich 15,4%, während das VAT um durchschnittlich 13,5% abnahm (vgl. Ergebnisteil, Tab.2). Obwohl der Gewichtsverlust von $-8,2\% \pm 4,23$ durch die Reduktionsdiät und damit auch die Verringerung des BMI ($-3,0 \pm 1,4 \text{ kg/m}^2$) signifikant waren, hat sich das Verhältnis von viszeralem zu abdominal-subkutanem Fettgewebe durch die Intervention nicht verändert. Demgegenüber verbesserte sich die Körperzusammensetzung derart, dass sich der Körperfettanteil um 9,1 % verringerte und die fettfreie Masse unverändert blieb.

Dieses Resultat steht im Widerspruch zu anderen Studien, die zu dem Ergebnis kamen, dass im Rahmen einer Reduktionsdiät oder auch durch vermehrte sportliche Aktivität mit einhergehendem Gewichtsverlust prozentual mehr VAT als SAT abgebaut wird (Phillips et al., 2005; Ross et al., 2004; Ross et al., 2000; Goodpaster et al., 1999). So haben z.B. Fujimoto et al. (2007) bei einem Gewichtsverlust von durchschnittlich 7,8% bei überwiegend adipösen Frauen (durchschnittlicher BMI $33,0 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$) eine Reduktion des VAT von 18,2% und des SAT von 11,4% ermittelt, gemessen mit Hilfe von CT auf der Höhe der Lendenwirbelkörper L2-3. In dieser Studie mit 778 Teilnehmern wurden u.a. 346 Frauen auf die Veränderung ihrer Körperzusammensetzung hin untersucht. Es konnte also eine Verbesserung des Verhältnisses von VAT zu SAT nachgewiesen werden (Fujimoto et al., 2007). In einer kleineren Studie mit nur 24 Probandinnen konnten Ross und Rissanen (1994) bei prämenopausalen Frauen mit einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 11,5% eine Reduktion des VAT um 32,2% und von SAT um 22,6% nachweisen. In dieser Studie wurden Fettgewebsvolumina mit Hilfe von Ganzkörper-MRT ermittelt. Auch hier hat sich das Verhältnis von VAT zu SAT deutlich verbessert (Ross und Rissanen, 1994).

Doch die Studienlage ist in Bezug auf diese Fragestellung nicht einheitlich: Colles et al. (2006) untersuchten 32 männliche und weibliche adipöse Probanden (BMI $47,3 \text{ kg/m}^2$) in einem Durchschnittsalter von 47,8 Jahren, die im Rahmen einer Niedrigkaloriendiät vor einer geplanten laparoskopischen Magenband-Einlage innerhalb von 12 Wochen im

Mittel 10,6% ihres Ausgangsgewichts abnahmen. Mit Hilfe von Einzelschichtaufnahme auf Höhe der Lendenwirbelkörper L2-3 wurde die Veränderung der Körperzusammensetzung untersucht. Die Autoren konnten so eine vergleichbare Abnahme von VAT und SAT ermitteln (-16,9% VAT und -17,7% SAT) ermitteln.

Einfluss von Ausmaß und Dauer der Gewichtsreduktion auf die Abnahme von VAT und SAT

Die unterschiedlichen Befunde könnten durch Unterschiede in der Ausgangsmenge an VAT sowie in der Menge und Dauer der Gewichtsreduktion begründet sein. Bei einer Gewichtsabnahme bei Patienten mit viel viszeralem Fettgewebe wird bevorzugt VAT verringert, und dies vor allem zu Beginn der Reduktionsdiät (Wajchenberg, 2000; Smith et al., 1999). Als Ursache wird die erhöhte metabolische Aktivität der viszeralen Fettzelle und ihre höhere Lipolyserate vermutet, diese wird durch Katecholamine stärker gefördert und durch Insulin schlechter supprimiert als bei der subkutan gelegenen Fettzelle (Freedland, 2004; Zierath et al., 1998).

Chaston und Dixon (2008) haben 61 Studien von 1999 bis 2006 im Hinblick auf die Faktoren, die den prozentualen VAT- und SAT-Verlust bei Gewichtsreduktion beeinflussen, ausgewertet. Es sollte herausgefunden werden, ob verschiedenen Methoden der Gewichtsreduktion (z.B. VLCD (*very-low-calorie diet*) <800kcal/d vs. LCD (*low-calorie diet*) vs. ein Sportprogramm) einen unterschiedlichen Einfluss auf die Veränderung der Körperfettverteilung haben. Des Weiteren wurde untersucht, ob sich Geschlecht, Ausgangs-BMI, prozentualer Gewichtsverlust, Ausgangsmenge von VAT und SAT und der Zeitraum der Nachuntersuchung auf den VAT- und SAT-Verlust auswirken. Dabei stellte sich heraus, dass der Gewichtsverlust negativ mit der prozentualen Abnahme von VAT korreliert ist. Das bedeutet, dass ein moderater Gewichtsverlust einen prozentual höheren VAT-Verlust zur Folge hat als ein starker Gewichtsverlust. Dieser Effekt geht allerdings mit steigender Gewichtsabnahme verloren.

Hall und Hallgreen (2008) haben auf Grund empirischer Daten ein Rechenmodell entwickelt, an Hand dessen der Verlust von VAT im Verhältnis zum SAT bei Gewichtsabnahme berechnet werden kann. Nach dieser Gleichung ist es wahrscheinlich, dass zu Beginn der Gewichtsreduktion bevorzugt VAT abgebaut wird,

dieser Effekt nimmt jedoch mit zunehmender Gewichtsabnahme ab (Hall und Hallgreen, 2008).

Nach den Ergebnissen der Metaanalyse gibt es keine Methode der Gewichtsreduktion, mit der präferentiell VAT abgebaut werden kann (Chaston und Dixon, 2008). Reduktionsdiäten mit weniger als 800 kcal/d, die zu einem raschen Gewichtsverlust führen, verursachen vorübergehend zwar eine überproportional hohe VAT-Verringerung, doch mit zunehmender Gewichtsabnahme relativiert sich dieser Effekt. Das legt die Vermutung nahe, dass VAT bei negativer Energiebilanz zunächst als schnelle Energiereserve dient (Chaston und Dixon, 2008). In der vorliegenden Arbeit lagen zwischen T0 und T1 12 Wochen, es ist also denkbar, dass ein anfänglich höherer VAT-Verlust nicht erfasst wurde.

Einfluss von Sport auf die Abnahme von VAT und SAT

Es gibt Studien, die eine bevorzugte Reduktion von VAT sowohl mit als auch ohne Gewichtsverlust durch sportliche Betätigung belegen (Ross et al., 2004; Lee et al., 2005; Giannopoulou et al., 2005). Regelmäßige körperliche Aktivität ohne Kalorienrestriktion kann das VAT-Depot erheblich reduzieren, wie Mourier et al. (1997) herausgefunden haben. Die Probandinnen der vorliegenden Arbeit haben keinen Sport getrieben und daher ihr VAT auch nicht stärker reduziert als das SAT. Chaston und Dixon (2008) konnten den Effekt von sportlicher Aktivität auf einen bevorzugten VAT-Verlust in ihrer Metaanalyse hingegen nicht bestätigen. Auch Christiansen et al. (2009) untersuchten u.a. den Einfluss von Sport auf die Veränderung der VAT- und SAT-Depots. Die Autoren konnten keinen über die Gewichtsabnahme hinausgehenden Effekt des Sports auf die Abnahme von VAT feststellen. Als entscheidender Faktor für den VAT-Verlust konnte wiederum die Menge des verlorenen Gesamtkörperfetts identifiziert werden (Christiansen et al., 2009).

Einfluss der Methodik zur Messung von Körperfett auf die Abnahme von VAT und SAT

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien hinsichtlich der VAT- und SAT-Abnahmen könnten methodische Unterschiede sein. In vielen Studien wurde die Auswertung des VAT durch eine Einzelschichtaufnahme (entweder CT oder MRT) durchgeführt. Hinsichtlich der Ebene, welche die Menge des VAT am

genauesten wiedergibt, besteht allerdings Uneinigkeit (Shen et al., 2004; Demerath et al., 2007). Studien, die sich mit dieser Fragestellung befassen, kamen zu dem Ergebnis, dass sich bei Männern die beste Messhöhe 10 cm über L4-5 befindet, bei Frauen 5cm über L4-5 (Shen et al., 2004) bzw. 6 cm über L4-5 (sowohl für Männer als auch für Frauen) (Demerath et al., 2007). In einigen Studien wird jedoch eine Einzelschichtaufnahme auf Höhe der Lendenwirbelkörper L2-3 zur Quantifizierung des VAT herangezogen (Colles et al., 2006; Fujimoto et al., 2007). Die Annahmen der bildgebenden Verfahren zur Bestimmung des viszeralen Fettgewebes betreffen in erster Linie die Repräsentativität der gewählten Schicht für das ganze Volumen (Bosy-Westphal et al., 2006). Eine Schicht korreliert schlecht mit dem Volumen und bildet die Abnahme von VAT nur unzureichend ab (Bell und Thomas, 2003). Solange es keine einheitliche „Referenzebene“ gibt, sind die Ergebnisse unterschiedlicher Studien schwer zu vergleichen, und die genaueste Erfassung des VAT besteht in der Auswertung des gesamten Volumens durch MRT- Bilder, wie in der vorliegenden Arbeit geschehen.

Beziehung zwischen VAT und Menopausenstatus

Die Probandinnen dieser Studie waren im Mittel $30,8 \pm 6,0$ Jahre alt und damit verhältnismäßig jung. Mit zunehmendem Alter verschiebt sich das Verhältnis von abdominal-subkutanem zu viszeralem Fettgewebe zu Gunsten des VAT (Lovejoy et al., 2008; Freedland, 2004). In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Alter und VAT bzw. der Abnahme von VAT durch Gewichtsreduktion nachgewiesen werden. Auf Grund des geringen Altersunterschiedes (22-40 Jahre) überrascht dies Ergebnis nicht (vgl. Ergebnisteil, Tab.1).

Bei Frauen ist der Anteil des VAT am Gesamtkörperfett auch vom Menopausenstatus abhängig. Bei postmenopausalen Frauen steigt der Anteil an viszeralem Fettgewebe, während abdominal-subkutanes Fettgewebe verringert wird (Freedland, 2004). Insgesamt steigt der Anteil an Körperfett, und der Energieverbrauch sinkt, was auf die veränderte hormonelle Situation zurückzuführen ist (Freedland, 2004). Östrogen sorgt für eine bevorzugte Speicherung des Fetts in der gluteofemoralen Region, und der erniedrigte Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen führt zu einer Erhöhung der viszeralen Fettdepots (Freedland, 2004). Auch ohne Gewichtszunahme verändert sich durch den Eintritt in die Menopause die Fettverteilung, postmenopausale übergewichtige

Frauen neigen zu einer vermehrten Fetteinlagerung am Körperstamm (Freedland, 2004). Nach der Menopause werden die Adipozyten zum Hauptproduktionsort endogener Östrogene und Frauen mit zentraler Adipositas weisen höhere Östrogenspiegel auf als Frauen, deren Fett vorwiegend gluteofemoral verteilt ist (Freedland, 2004). Das lässt vermuten, dass Steroide vom VAT enzymatisch anders umgewandelt werden als vom SAT (Freedland 2004). Im ersten Jahr nach der Menopause steigt der Anteil von VAT besonders stark (Freedland, 2004). Doch auch in den Jahren vor der Menopause nehmen Frauen mit zunehmendem Alter kontinuierlich an VAT zu (Lovejoy et al., 2008). Park et al. (2003) konnten darüber hinaus nachweisen, dass postmenopausale Frauen durch eine Reduktionsdiät weniger VAT verloren als prämenopausale Frauen (10,5% vs. 25,7%)(Park et al., 2003).

Dass sich bei den Probandinnen der vorliegenden Arbeit das Verhältnis von VAT zu SAT durch die Reduktionsdiät nicht verändert hat, könnte also auf die relativ geringe Ausgangsmenge an VAT zurückzuführen sein, die wiederum durch Alter und Menopausenstatus bedingt ist.

Zusammenhang zwischen VAT und Geschlecht

Der Anteil von VAT am Gesamtkörperfett ist nicht nur vom Alter sondern auch vom Geschlecht abhängig. Übergewichtige Männer weisen prozentual höhere Anteile an VAT am Gesamtkörperfett auf (20% vs. 5-8 % bei Frauen; Freedland 2004). Ausgehend von der These, dass eine hohe Ausgangsmenge an VAT zu einem bevorzugten VAT-Verlust führt, kann dies als Erklärung für einen durchschnittlich höheren VAT-Verlust bei Männern im Rahmen einer Gewichtsabnahme dienen. Bei einer Reduktionsdiät nahmen Männer prozentual mehr VAT als SAT im Vergleich zu den weiblichen Studienteilnehmern ab (Gasteyger et al., 2009; Doucet et al., 2002). Die Ergebnisse waren weniger eindeutig, wenn Männer und Frauen zu Beginn der Studien das gleiche VAT/SAT- Verhältnis aufweisen. Bei Gasteyger et al. (2009) betrug der relative Verlust von VAT bei Männern 32,6% und bei Frauen 21,9%. Als nur eine Subgruppe von 23 Männern und 23 Frauen mit gleichem VAT/SAT-Verhältnis zu Beginn der Diät ausgewertet wurde, betrug der VAT-Verlust bei Männern 33,7%, bei Frauen 26,8% ($p = 0,07$) und war damit nicht mehr signifikant unterschiedlich zwischen den Geschlechtern. Es wurde jedoch nur eine MRT-Einzelschichtaufnahme auf Abdominalhöhe zur

Auswertung herangezogen. In diesen Studien war für den prozentual höheren VAT-Verlust bei Männern offenbar auch der höhere Anteil an VAT vor dem Gewichtsverlust ausschlaggebend.

Es wird also deutlich, dass die Fettverteilung von vielen Faktoren abhängt, z.B. vom Alter, Geschlecht und Menopausenstatus, aber auch von Lifestylefaktoren wie Nikotin- und Alkoholkonsum und körperlicher Aktivität (Jensen, 2008). Ebenso spielen ethnische Zugehörigkeit und genetische Veranlagung eine Rolle. So konnten Fox et al. (2007) im Rahmen der *Framingham Heart Study* mit 3529 männlichen und weiblichen Probanden herausfinden, dass für das SAT eine Heritabilität von 57% besteht. Für das VAT wurde eine Vererbbarkeit von 36% nachgewiesen (Fox et al., 2007).

4.2 Welcher Taillenumfang repräsentiert den Verlust von viszeralem und abdominal-subkutanem Fettgewebe am besten?

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl zum Zeitpunkt T0 als auch zum Zeitpunkt T1 die höchste Korrelation zwischen TU_{Rippe} und VAT bestand. Zwar war auch bei den anderen Taillenumfängen eine signifikante Korrelation zum VAT nachweisbar, doch ist die Assoziation von TU_{Mitte} und v.a. von $TU_{Crista\ iliaca}$ zum viszeralen Fettgewebe deutlich geringer (vgl. Ergebnisteil, Tab.3). Insgesamt ist die Beziehung aller TU zum abdominal-subkutanen Fettgewebe enger als zum VAT, so dass man davon ausgehen muss, dass die Taillenumfangsmessung eher die Menge an SAT widerspiegelt. Während sich das VAT durch die Intervention im Mittel um 13,5 % verringerte, erfolgte eine Reduktion des $TU_{Crista\ iliaca}$ nur um durchschnittlich 3,8%. Der TU_{Rippe} nahm im Mittel um 5,8% ab. Die deutlichste Reduktion war bei TU_{Mitte} mit durchschnittlich 8,3 % nachweisbar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind Teil einer größeren Studie mit 294 Erwachsenen und 234 Kindern und Jugendlichen (Bosy-Westphal et al., 2010). Darin wurden Taillenumfangsmessungen an den drei oben genannten Referenzpunkten mit der Menge an VAT und SAT sowie den kardiometabolischen Risikofaktoren in Beziehung gesetzt. Während bei Männern und Heranwachsenden die verschiedenen

TU die Menge an VAT gleichwertig widerspiegeln, war beim TU_{Rippe} bei übergewichtigen und adipösen Frauen die engste Korrelation zum VAT nachweisbar. Dagegen wies der TU_{Rippe} die geringste Beziehung zum SAT bei den Probandinnen auf (Bosy-Westphal et al., 2010).

Auch wenn man durch die Messung des Taillenumfangs nicht zwischen abdominal – subkutanem und viszeralem Fettgewebe unterscheiden kann, so ist doch belegt, dass der Taillenumfang ein Indikator für viszerales Fett ist und mit dem kardiometabolischen Risiko sehr gut korreliert (Klein et al., 2007; Janssen et al., 2002; Despres et al., 2006; Kuk et al., 2006; Poliot et al., 1994). Das deckt sich mit den Ergebnissen von Bray et al. (2008): In einer Studie mit 3200 Teilnehmern wurde untersucht, ob das auf Höhe von L2-3 und L4-5 gemessene VAT eine bessere Vorhersage für das Diabetesrisiko ermöglicht als die Messung vom Taillenumfang in der Mitte zwischen Crista iliaca und Rippenbogen oder die *waist-to-hip-ratio*. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine CT-Messung keine bessere Prädiktion eines Diabetes ermöglicht als die Anthropometrie. Dabei stellte sich heraus, dass die Korrelation zwischen VAT und Taillenumfang sehr hoch ist und die Ergebnisse der Messung des Taillenumfangs hinsichtlich der Prädiktion allen anderen anthropometrischen Maßen (BMI, *waist-to-hip-ratio*) überlegen ist. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen bei gleichem Taillenumfang einen deutlich höheren Anteil an SAT und einen geringeren Anteil an VAT aufweisen als Männer und dass auf der Höhe L2-3 bei beiden Geschlechtern der Anteil an VAT höher war als bei L4-5 Geschlechtern (Bray et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit waren die Beziehungen zwischen der Abnahme der Taillenumfänge und der Abnahme von VAT gering und ausschließlich für den TU_{Rippe} signifikant. Als Erklärung dafür kann dienen, dass das VAT im Oberbauch enger mit dem Gesamtvolumen an VAT korreliert (Shen et al., 2004). So plädieren Shen et al. (2004) dafür, die Schätzung des VAT durch auf Höhe von L4-L5 gemessene intraabdominale Fettgewebismenge zugunsten einer Single Slice 5 cm höher (bei Männern 10 cm) zu verlassen, weil dies die Menge an VAT deutlich besser repräsentierte. In einer vorhergegangenen Studie, bei der eine Gewichtsreduktion durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass der relative Verlust von VAT in einer

Schichtaufnahme 15 cm oberhalb von L4-L5 signifikant höher war als der aller anderen Schichten (Shen et al, 2004; Ross et al., 1994).

Matsushita et al. (2009) führten in Japan eine große Studie (1140 Teilnehmer) zur Ermittlung des besten TU und dessen *Cut-off* in Bezug auf die Prädiktion des Metabolischen Syndroms durch. Dafür wurden die TU an drei Referenzpunkten gemessen: auf Höhe der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und Crista iliaca, auf Höhe der Crista iliaca und auf Höhe des Bauchnabels. Leider wurde der TU nicht auf Höhe des unteren Rippenbogens erfasst. Die Messergebnisse wurden mit dem Vorliegen weiterer Kriterien des Metabolischen Syndroms korreliert. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen TU und der Prädiktion des Vorliegens weiterer kardiometabolischer Risikofaktoren sowohl bei Männern als auch bei Frauen gezeigt werden (Matsushita et al., 2009). Wang et al. (2003) haben Taillenumfänge hinsichtlich ihrer Korrelation zum Körperfett miteinander verglichen. Es wurden vier Referenzpunkte gemessen: auf Höhe des unteren Rippenbogens, auf Höhe des schmalsten Abdomenumfangs, auf Höhe der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und Crista iliaca und auf Höhe der Crista iliaca. Belegt werden konnte die Korrelation aller TU mit Gesamtkörperfettmasse (mit Hilfe von DXA gemessen) bei Frauen und bei beiden Geschlechtern die Korrelation mit Stammfett. Der TU auf Höhe der Crista iliaca gemessen wies zwar die höchste Korrelation mit der Gesamtkörperfettmasse auf, aber alle TU sind als Indikatoren für viszerales bzw. Stammfett in dieser Studie in etwa gleichwertig (Wang et al., 2003).

Empfehlung für die Praxis

Die Messung des TU sollte in der hausärztlichen Praxis zur Routine gehören, um Risikopatienten hinsichtlich des Metabolischen Syndroms zu identifizieren. Unabhängig von BMI und subkutanem Fettgewebe ist die Menge des VAT mit einem erhöhten kardiometabolischen Risiko und einer gesteigerten Gesamtmortalität und –morbidity assoziiert (Kuk et al., 2006) und durch die Messung des TU am einfachsten zu quantifizieren.

Es kann kein Zweifel daran bestehen, dass die Messung des Taillenumfangs eine sinnvolle, kostengünstige, nicht invasive und schnell durchführbare Methode zur Ermittlung des kardiometabolischen Risikos darstellt. Nach den Ergebnissen der

vorliegenden Arbeit ist es in diesem Zusammenhang am sinnvollsten, den Taillenumfang auf der Höhe des unteren Rippenbogens zu messen, da hier die engste Beziehung zum VAT besteht und bei einer Gewichtsabnahme der Verlust an VAT durch die Abnahme dieser TU am besten repräsentiert wird. Das Problem bei der Messung des TU_{Rippe} besteht jedoch darin, dass es keine Cut-offs bezüglich des erhöhten kardio-metabolischen Risikos gibt. Es ist dringend erforderlich, dass in dieser Hinsicht weitergeforscht wird und es zu einer Festlegung kommt. Der $TU_{\text{Crista iliaca}}$ korreliert weitaus weniger mit dem VAT, und die Genauigkeit der Messung ist auf Grund von Hautfalten gelegentlich eingeschränkt. Aufwändiger ist die Messung des TU_{Mitte} , da man nicht nur zwei knöcherne Fixpunkte auffinden muss, sondern das Maßband exakt in der Mitte anlegen muss.

Damit Einigkeit über den Referenzpunkt herrschen kann, an dem der TU gemessen werden soll, sollte man sich auf knöcherne Fixpunkte festlegen. Knöcherne Referenzpunkte sind auch bei Adipösen auffindbar und verändern sich nach Gewichtsreduktion nicht, anders als die „schmalste Stelle“ des Bauchumfangs oder die Höhe des Bauchnabels.

Besonders aussagekräftig im Hinblick auf das metabolische Risiko ist die Kombination aus erhöhtem Taillenumfang und erhöhten Triglyceridwerten (Lemieux et al., 2000). Liegen zusätzlich zu erhöhtem Taillenumfang auch erhöhte Plasmatriglyceridspiegel vor (sog. hypertriglyceridämischer Taillenumfang), ist die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Diabetes mellitus um das 3,2-fache erhöht, auch ein niedrigeres HDL-Cholesterin, sowie höhere Nüchtern glukose-, Apoprotein-B- und Harnsäurespiegel kommen gehäuft vor (Kahn et al., 2003). Da die Taillenumfangsmessung durch interindividuelle Varianz im viszeralen und subkutanen Fettgewebe in der Aussagekraft im Einzelfall eingeschränkt sein kann, bietet es sich an, zusätzlich den Triglyceridspiegel zu bestimmen, um das individuelle Risiko der Entwicklung eines Metabolischen Syndroms noch genauer einschätzen zu können und ggf. Therapie- bzw. Präventionsmaßnahmen einzuleiten (Lemieux et al., 2007; Bosy-Westphal et al., 2007).

Untersuchungen haben ergeben, dass auch die Reduktion des Taillenumfangs durch Sport ohne Gewichtsverlust zu einer Verringerung des kardiometabolischen Risikos führt (Mourier et al., 1997; Lee et al., 2005; Ross et al., 2008). Bei der Unterstützung eines Patienten im Hinblick auf die Umstellung auf einen gesünderen Lebensstil kann es die

Motivation fördern, wenn der Patient an Hand des verringerten Taillenumfangs auch dann auf gesundheitlich positive Effekte hoffen kann, selbst wenn das Gewicht stagniert. Hausarzt und Patient sollten davon abkommen, nur einen Gewichtsverlust als Erfolg hinsichtlich der Reduktion der gesundheitlichen Risiken zu verbuchen (Ross et al., 2008).

4.3 Beziehungen zwischen der Abnahme von abdominal-subkutanem und viszeralem Fettgewebe und der Veränderung kardiometabolischer Risikofaktoren

Einfluss der Reduktion des VAT auf die Verbesserung des Blutdrucks

Zu Beginn der Studie betrug der mittlere systolische Blutdruck 124 mmHg, zum Zeitpunkt T1 war eine signifikante Verringerung auf durchschnittlich 118 mmHg nachweisbar. Neun Probandinnen hatten zu T0 einen erhöhten systolischen Blutdruck von >130 mmHg, nach der Gewichtsreduktion nur noch drei. Der diastolische Blutdruck sank von T0 zu T1 signifikant von 81 mmHg auf 76 mmHg im Mittel (vgl. Ergebnisteil, Tab.4). Der diastolische Blutdruck korrelierte vor der Gewichtsreduktion positiv mit VAT und SAT, danach jedoch nicht mehr. Die Abnahme des systolischen Blutdrucks korrelierte jedoch signifikant mit der Abnahme von VAT (vgl. Ergebnisteil, Tab.5).

Ein erhöhter Blutdruck ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und korreliert stark mit dem Auftreten von Insulinresistenz und Stammfettsucht (Jensen, 2008). Gewichtsreduktion hat einen positiven Effekt auf den Blutdruck, wie eine Metaanalyse von Neter et al. (2003) ergeben hat. Dabei wurden 25 Studien mit insgesamt 4874 Probanden zwischen 1966 und 2002 ausgewertet. Eine Gewichtsreduktion von 5,1 kg durch Kalorienreduzierung und/oder sportliche Aktivität ging mit einer durchschnittlichen Reduktion des systolischen Blutdrucks um 4,44 mmHg und einer Verringerung des diastolischen Blutdrucks um 3,6 mmHg einher (Neter et al., 2003). Umgerechnet ergibt das eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um 1,1 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 0,9 mmHg pro Kilogramm Gewichtsverlust. Wurden im Mittel mehr als 5 kg abgenommen, war auch der Effekt auf den Blutdruck deutlicher (Neter et al., 2003).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die vorliegende Arbeit. Bei einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 8,3 kg sank der systolische Blutdruck um 6 mmHg, der diastolische Blutdruck nahm um 5 mmHg ab. Pro kg Gewichtsverlust betrug

die Reduktion des systolischen Blutdrucks 0,75 mmHg, die des diastolischen 0,64 mmHg.

Einfluss der Reduktion von VAT und SAT auf den Glukosestoffwechsel

Zu Studienbeginn korrelierte das VAT positiv mit dem Insulinspiegel und dem HOMA-Index, zum M-Wert bestand eine inverse Beziehung. Das SAT korrelierte negativ mit dem M-Wert (vgl. Ergebnisteil, Tab.5). Zu den anderen Parametern des Glukosestoffwechsels (Insulin, HOMA-Index, Blutzucker) bestand zu T0 keine signifikante Beziehung (vgl. Ergebnisteil, Tab.5). Die Abnahme von VAT korrelierte mit der Verringerung des Insulinspiegels und der Abnahme des HOMA-Index (vgl. Ergebnisteil, Tab.5). Zwischen der Abnahme von SAT und den veränderten Glukosestoffwechselwerten bestand keine Korrelation (vgl. Ergebnisteil, Tab.5).

Ross et al. (2008) konnten zeigen, dass viszerales Fett unabhängig von SAT ein Prädiktor für Glukosetoleranz und Insulinresistenz und das Auftreten von Typ2-Diabetes ist (Ross et al., 2008). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Reduktion des VAT, nicht aber des SAT, mit einer Verbesserung der Insulinresistenz einhergeht.

Der HOMA-Index als Indikator für hepatische Insulinresistenz verringerte sich von T0 zu T1 nicht signifikant (Tab.4), obwohl der Wert im Mittel erhöht war (Normwert: 2,61; Durchschnittswert der Probandinnen zu T0: 3,68). Einige Probandinnen verbesserten ihren HOMA-Index durch die Gewichtsreduktion, 3 Probandinnen wiesen nach der Intervention einen höheren HOMA-Index auf als zu Studienbeginn.

Der M-Wert gibt die Gesamtkörperinsulinsensitivität wieder, also die insulinstimulierte Glukoseaufnahme durch die Muskelzelle. Die Gesamtkörperinsulinsensitivität nahm mit zunehmender Reduktion des Übergewichts ab, als stärkster Einfluss auf die Insulinsensitivität konnte Eike Hehnen in ihrer Masterarbeit (2008) im Rahmen der gleichen Studie die Fettverteilung und den prozentualen Fettanteil identifizieren. Dieses Resultat stützt die Ergebnisse anderer Studien, die die negativen Auswirkungen des VAT auf den Glukosestoffwechsel belegen (Janiszewski et al., 2007; Carey et al., 1997; Wang et al., 2005; Freedland et al., 2006). Die übermäßige Ansammlung von viszeralem Fett im Abdomen führt zu einer übermäßigen Produktion an freien Fettsäuren, die in die portale Zirkulation entlassen werden (Wyne, 2003). In der Leber

angelangt führen sie zu Insulinresistenz, wodurch die Glukoneogenese zunimmt. Dadurch kommt es zu einer Hyperinsulinämie, die häufig vor einer gestörten Glukosetoleranz auftritt (Sierra-Johnson et al., 2004).

Insulinsensitivität und Körperfettmasse haben eine inverse Beziehung zueinander (Larson-Meyer et al., 2006). Laut Moore et al. (2000) reduziert anhaltender Gewichtsverlust das Diabetesrisiko um 37%. Bei einem dauerhaft um mehr als 7 kg reduzierten Gewicht sinkt das Diabetesrisiko sogar um 51%. Unabhängig vom initialen Gewichtsverlust ist keine Reduktion des Diabetesrisikos nachweisbar, wenn wieder so viel zugenommen wird, dass das Ausgangsgewicht erreicht wird (Moore et al., 2000). Im Rahmen des *Diabetes Prevention Program* konnten Hamman et al. (2006) ebenfalls den positiven Effekt von Gewichtsreduktion auf das Diabetesrisiko nachweisen. Sie geben eine Verringerung des Diabetesrisikos von 16% pro verlorenes Kilogramm Gewicht an (Hamman et al., 2006). Larson-Meyer et al. (2006) konnten eine Korrelation der verbesserten Insulinsensitivität nicht nur mit einer erfolgten Gewichtsreduktion sondern auch mit dem Verlust von VAT nachweisen.

Einfluss der Reduktion von VAT und SAT auf Plasmalipide

Es war keine signifikante Änderung von Triglyceriden, Cholesterin, HDL und LDL im Rahmen des Gewichtsreduktionsprogramms zu verzeichnen (Tab.4). Es lagen alle gemessenen Plasmalipide sowohl zu Studienbeginn als auch zu Studienende im Normbereich. Demnach konnte auch keine Korrelation der Blutfettwerte mit der Abnahme von VAT und SAT festgestellt werden (vgl. Ergebnisteil, Tab. 5). In Anbetracht des Alters und des Menopausenstatus der Probandinnen überrascht das Ergebnis nicht.

Eine Metaanalyse von Dattilo et al. (1992) untersucht die Veränderung des Lipidprofils durch Gewichtsabnahme und ergab, dass die Studienlage nicht eindeutig ist. Es muss nicht zwangsläufig eine Verbesserung der Blutfettwerte bei Gewichtsreduktion erfolgen. So konnten auch Mazzali et al. (2006) in einer Studie über die metabolischen Auswirkungen von mäßigem Gewichtsverlust bei älteren Frauen (durchschnittliche Abnahme: 4,66 kg bzw. 5% des Ausgangsgewichts) keine signifikanten Veränderungen von Cholesterin, Triglyceriden und LDL-Cholesterin nachweisen. Einzig das HDL-Cholesterin sank signifikant (Mazzali et al., 2006). Im Gegensatz dazu liegen auch Studien vor, die einen positiven Effekt von Gewichtsverlust auf das Lipidprofil nachweisen

(Colles et al., 2006; Christiansen et al., 2009; Chan et al., 2008). So konnten z.B. Colles et al. (2006) in einer Studie mit 19 Männern und 13 Frauen, die durch eine Niedrigkaloriendiät durchschnittlich 10% (ca. 14 kg) abgenommen haben, eine signifikante Verbesserung des Lipidprofils - mit Ausnahme des HDL-Cholesterins - belegen. Allerdings waren diese Probanden nicht nur sehr adipös (durchschnittlicher BMI zu T0 47,3 kg/m²), es konnte auch ein VAT-Verlust von 24 % verzeichnet werden. Dass diese ausgeprägte Veränderung der Körperzusammensetzung Auswirkungen nicht nur auf den Lipidstoffwechsel hat, ist zu vermuten. Für einen signifikanten Erfolg scheint also die Quantität des verlorenen Körperfetts ausschlaggebend zu sein. Christiansen et al. (2009) belegen den Zusammenhang zwischen VAT-Verlust und partieller Änderung des Lipidprofils: so sanken der Plasmatriglyceridspiegel um etwa 40% und der Cholesterinspiegel um ca. 10% durch eine Diät mit max. 600kcal/d bei 79 adipösen männlichen und weiblichen Probanden (Christiansen et al., 2009) bei einer VAT-Reduktion von durchschnittlich etwa 30%.

Insgesamt waren die Beziehungen zwischen der Abnahme von VAT und SAT zur Reduktion der kardiometabolischen Risikofaktoren gering. Zwar verbesserten einzelne Probandinnen ihr kardiometabolisches Risikoprofil, aber in der Gesamtheit waren die Ergebnisse oft nicht signifikant. Auf Grund des geringen Alters und des Menopausenstatus waren viele der gemessenen Parameter schon zu Studienbeginn nicht erhöht und somit eine Verbesserung folglich nicht zu erwarten gewesen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war es, zu ermitteln, wie sich das Verhältnis von viszeralem zu abdominal-subkutanem Fettgewebe vor bzw. nach einer Reduktionsdiät bei übergewichtigen/ adipösen prämenopausalen Probandinnen verändert. Dabei sollte auch untersucht werden, welcher Taillenumfang den Verlust von VAT am besten repräsentiert und ob die Verringerung des abdominal-subkutanen und viszeralen Fettgewebes auch zu einer Verbesserung der kardiometabolischen Risikofaktoren führt. Trotz eines mittleren Gewichtsverlusts von 8,2% hat sich das Verhältnis von viszeralem zu abdominal-subkutanem Fettgewebe durch die Intervention nicht verändert. Die Gewichtsreduktion führte jedoch zur Verbesserung des Blutdrucks. Der systolische Blutdruck sank von durchschnittlich 124 mmHg auf 118 mmHg, der diastolische Blutdruck von 81 mmHg auf 76 mmHg. Die Abnahme des systolischen Blutdrucks korrelierte dabei mit der Abnahme von VAT. Des Weiteren korrelierte die Reduktion des VAT mit der Abnahme des HOMA-Index und der Senkung des Insulinspiegels. Eine Veränderung der Plasmalipide konnte durch die Gewichtsreduktion nicht nachgewiesen werden. Allerdings lagen diese sowohl zu T0 als auch zu T1 sämtlich im Normbereich.

Ziel dieser Arbeit war es darüber hinaus, die unterschiedlichen Referenzpunkte, die international zur Taillenumfangsmessung verwendet werden, hinsichtlich ihrer Beziehung zur Veränderung von viszeralem und abdominal-subkutanem Fettgewebe nach der Gewichtsreduktion zu untersuchen. Da hinsichtlich der Referenzpunkte und *Cut-offs* keine Einigkeit besteht, erschien eine Untersuchung dieser Fragestellung dringend indiziert. Der prädiktive Wert der Taillenumfangsmessung ist durch mehrere Studien belegt worden. In der vorliegenden Arbeit wurden Taillenumfangsmessungen an drei verschiedenen Referenzpunkten miteinander verglichen, um zu ermitteln, welcher die Veränderung von abdominal-subkutanem und viszeralem Fettgewebe durch eine Gewichtsreduktion am besten widerspiegelt. Dabei stellte sich heraus, dass der unter dem Rippenbogen gemessene Taillenumfang den Verlust von VAT am besten repräsentiert.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. J Clin Invest 1995; 96: 88-89

Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. J Clin Invest 1995; 96: 88-98.

Bosy-Westphal A, Booke CA, Blöcker T, Kossel E, Goele K, Later W, Hitze B, Heller M, Glüer CC, Müller MJ. Measurement site for waist circumference affects its accuracy as an index of visceral and abdominal subcutaneous fat in caucasian population. J Nutr 2010; 140: 954-61.

Bosy-Westphal A, Danielzik S, Geisler C, Onur S, Korth O, Selberg O, Pfeuffer M, Schrezenmeir J, Müller MJ. Use of height/ waist circumference as an index for metabolic risk assessment? Br J Nutr 2006; 95: 1212-1220

Bosy-Westphal A, Kossel E, Later W, Hitze B, Glüer CC, Heller M, Müller MJ. Eingrenzung des metabolischen Risikophänotyps bei Adipositas. Aktuel Ernähr Med 2007; 32:110-116.

Bray GA, Jablonski KA, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, Haffner S, Hanson RL, O Hill J, Van Hubbard, Kriska A, Stamm E, Pi-Sunyer FX and Diabetes Prevention Program Research Group. Relation of central adiposity and body mass index to the development of the diabetes in the Diabetes Prevention Program. Am J Clin Nutr 2008; 87(5): 1212-1218.

Busetto L, Trenaghi A, Bussolotto M, Segi G, Beninca P, Ceccon A, Giantin V, Fiore D, Enzi G. Visceral fat loss evaluated by total body magnetic resonance imaging in obese women operated with laparoscopic adjustable silicone gastric banding. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 60-69.

Chan DC, Watts GF, Ng TW, Yamashita S, Barrett PH. Effect of weight loss on markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism in the metabolic syndrome. Eur J Clin Invest

2008; 38(10): 743-51.

Chaston TB, Dixon JB. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: finding from a systematic review. *Int J Obes* 2008; 32(4): 619-28.

Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Overgaard K, Ringgaard S, Pedersen SB, Positano V, Richelsen B. Comparable reduction of the visceral adipose tissue depot after a diet-induced weight loss with or without aerobic exercise in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Eur J Endocr* 2009; 160: 759-767.

Colles S, Dixon J, Marks P, Strauss B, O'Brien P. Preoperative weight loss with a very low energy diet: quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 304-11.

Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effect of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(2): 320-8.

DeFronzo R, Tobin J, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-223.

Demerath EW, Shen W, Lee M, Choh AC, Czerwinski SA, Siervogel RM, Towne B. Approximation of total visceral adipose tissue with a single magnetic resonance image. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 362-368.

Despres JP. Abdominal obesity: The most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J Suppl* 2006; 8: 4-12.

Doucet E, St.-Pierre S, Almeras N, Imbeault P, Mauriege P, Pascot A, Despres JP, Tremblay A. Reduction of visceral adipose tissue during weight loss. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(4): 297-304.

Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern. Med.* 2001 Jul 9; 161: 1581-6

Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, et. al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older woman: the lowas Women's Health

Study. Arch Intern Med 2000; 160(14):2117-28

Freedland E. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. Nutr Metab 2004 1:12.

Fujimoto W, Jablonski KA, Bray GA, Kriska A, Barrett-Connor E, Diabetes Prevention Program Research Group et al.. Body size and shape changes and the risk of diabetes in the diabetes prevention program. Diabetes 2007; 56(6):1680-85.

Gasteyger C, Larsen TM, Vercruysse F, Pedersen D, Toubro S, Astrup A. Visceral fat loss induced by a low-calorie diet: a direct comparison between women and men. Diabetes Obes Metabol 2009; 11(6): 596-602.

Giannopoulou I, Ploutz-Snyder LL, Carhart R, Weinstock RS, Fernhall B, Goulopoulou S, Kanaley JY. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type2-diabetes. J Clin Endocr 2005; 90: 1511-1518.

Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. Diabetes 1999 Apr; 48: 839-47

Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. Diabetes 1997 Oct; 46:1579-85

Hall KD, Hallgreen CE. Increasing weight loss attenuates the preferential loss of visceral versus subcutaneous fat: a predicted result of an allometric model. Int J Obes 2008; 32(4):722.

Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Daniels EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B, Wylie-Rosett J. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care 2006; 29(9): 2102-7.

IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2006; www.idf.org

Janiszewski PM, Janssen I, Ross R. Does waist circumference predict diabetes and

cardiovascular disease beyond commonly evaluated cardiometabolic risk factors? Diabetes Care 2007. DOI: 10.2337/ dc07-0945.

Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous and visceral fat. Am J Clin Nutr 2002; 75(4): 683-688.

Janssen I, Katzmaryk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. Am J Clin Nutr 2004; 79: 379-384.

Jensen M. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. Obesity 2006 ; 14(Suppl 1): 20S-24S.

Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. J Clin Endocrin Metabol 2008; 93: 57-63.

Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D Jr.. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and beta-cell function as explanations for metabolic diversity. J Nutr 2001 ; 13(2):354S-60S.

Kahn SK. The lipid accumulation performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk; a population-based comparison. BMC Cardiovasc Disord 2005. 26(5): 5-26.

Kanaya AM, Vittinghoff E, Shlipak MG, Resnick HE, Visser M, Grady D, Barrett-Connor E. Association of total and central obesity with mortality in postmenopausal women with coronary heart disease. Am J Epidemiol 2003; 158: 1161-1170.

Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for weight management and obesity prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1197-202

Kuk JL, Katzmaryk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. Obesity 2006;14: 336-41

Laaksonen DE, Kainulainen S, Rissanen A, Niskanen L. Relationships between

changes in abdominal fat distribution and insulin sensitivity during a very low calorie diet in abdominally obese men and women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003 Dec; 13: 349-56

Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, Smith SR, Alfonso A, Ravussin E. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell-function, fat cell size and ectopic fat in overweight subjects. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1337-44.

Lee S, Kuk JL, Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with or without type2-diabetes. *Journal of applied physiology* 2005; 99: 1220-1225.

Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Ameras N, Lamarche B, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol* 2007; 23: 23-31.

Lofgren I, Herron K, Zern T, et. al. Waist circumference is a better predictor than body mass index of coronary heart disease risk in overweight premenopausal women. *J Nutr* 2004; 134: 1071-6

Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes* 2008; 32(6): 949-958.

Matsushita Y, Tomita K, Yokoyama T, Mizoue T. Optimal waist circumference measurement site for assessing the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32:70.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in men. *Diabetologica* 1985; 28(7): 412-9.

Mazzali G, Di Francesco V, Zoico E, Fantin F, Zamboni G, Benati C, Bambara V, Negri M, Bosello O, Zamboni M. Interrelations between fat distribution, muscle lipid content, adipocytokines, and insulin resistance: effect of moderate weight loss in elder woman. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1193- 9.

Meng X-L, Rosenthal R, Rubin DB. Comparing correlated correlation coefficients. *Psychological Bulletin* 1992; 111, 172-175

Moore LL, Vioni AJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Finkle WD, Ellison RC. Can sustained weight loss in overweight individuals reduce the risk of diabetes mellitus? *Epidemiology* 2000; 11(3): 269-73.

Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Villete JM, Garnier JP, Duvallet A, Guezennec CY, Cathelineau G. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino supplements. *Diabetes Care* 1997; 20: 385-391.

Müller MJ, Bösby-Westphal A, Hitze B, Postler J, Kossel E, Pfeuffer M. Insulinresistenz. *Akt Ernähr Med* 2007; 32: 167-174

Müller MJ. Ernährungsmedizinische Praxis. 2.Auflage, Springer Verlag Heidelberg. 2007

Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878-884.

Nguyen-Duy T, Nichaman M, Church T, Blair S, Ross R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 1065-1071

Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Does insulin resistance, visceral adiposity or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women. *Metabolism* 2008; 57(4): 838-844.

Phillips ML, Lewis MC, Chew V, Kow L, Slavotinek JP, Daniels L, Valentine R, Toouli J, Thompson CH. The early effects of weight loss surgery on regional adiposity. *Obes Surg* 2005;15: 1449-55.

Pontiroli AE, Pizzocri P, Librenti MC, Vedani P, Marchi M, Cucchi E, Orena C, Paganelli M, Giacomelli M, Ferla G, Folli F. Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid (grade 3) obesity and its metabolic complications: a three-year

study. J Clin Endocrin Metabol 2002; 87: 3555-61.

Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S et al.. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indices of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. Am J Cardiol 1994; 73: 460-8.

Redman L, Heilbronn L, Martin C, Alfonso A, Smith SR, Ravussin E. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. J Clin Endocrin Metabol 2007; 92: 865-872.

Rönnema T, Koskenvuo M, Marniemi J, Koivunen T, Sajantila A, Rissanen A, Kaitsaari M, Bouchard C. Glucose metabolism in identical twins discordant for obesity. The critical role of visceral fat. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(2): 383-7

Ross R, Dagnone D, Jones P, Smith H, Paddags A, Hudson R. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet- induced weight loss or exercise- induced weight loss in men: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 2000; 133: 92-103

Ross R, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition and insulin resistance in premenopausal women. J Clin Endocrin Metabol 2002;87: 5044-51

Ross R, Janssen I, Dawson, J, Hudson R, Kungl AM, Kuk JI, Wong SL, Lee S, Kilpatrick K, Hudson R. Exercise-induced reduction in obesity and insulinresistance in women: a randomised controlled trial. Obes Res 2004; 12(5): 789-98.

Ross R, Rissanen J. Mobilization of visceral and subcutaneous adipose tissue in response to energy restriction and exercise. Am J Clin Nutr 1994; 60: 695-703.

Ross R, Shaw KD, Rissanen J, Martel Y, deGuise J, Avruch L. Sex differences in lean and adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging: anthropometric relationships. Am J Clin Nutr 1994; 59: 1277-85.

Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, albu J, Heymsfield SB, Heshka S. Visceral adipose tissue: relations between single-slice areas and total volume. Am J Clin Nutr 2004; 80(2): 271-278.

Sierra-Johnson J, Johnson BD, Bailey KR,Turner ST. Relationships between insulin

sensitivity and measures of body fat in asymptomatic men and women. *Obes Res* 2004; 12(12): 2070-7.

Smith SR, Zachwieja JJ. Visceral adipose tissue: a critical review of intervention strategies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 329-35.

Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue : their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000, 21(6): 697-738.

Wang J, Thornton JC, Bari S, Gallagher D, Heymsfield SB, Horlick M, Kotler D, Laferrere B, Mayer L, Pi-Sunyer FX, Pierson RN Jr.. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(2): 379-384.

Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willet WC, Hu FB. Comparison of abdominal and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(3):555-63.

Wannamethee SG, Shaper AG, Morris RW, Whincup PH. Measures of adiposity in the identification of metabolic abnormalities in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1313-1321.

Wyne KL. Free fatty acids and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003; 115(8): 29-36

Zamboni M, Armellini F, Turcato E et al. Effect of weight loss on regional body fat distribution in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 29-34.

Zierath JR, Livingston JN, Thorne A, Bolinder J, Reynisdottir S, Lonnqvist F, Arner P. Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes. *Diabetologia* 1998; 41: 1343-54.

Anhang

Publikationen

Anja Bosy-Westphal, Christiane–Alena Booke, Thordis Blöcker, Elke Kossel, Kristin Goele, Wiebke Later, Britta Hitze, Martin Heller, Claus-Christian Glüer and Manfred J. Müller

Measurement Site for Waist Circumference Affects Its Accuracy As an Index of Visceral and Abdominal Subcutaneous Fat in a Caucasian Population

J Nutr 140: 954-961, 2010 March

Anja Bosy-Westphal, Elke Koessel, Kristin Goele, Thordis Blöcker, Merit Lagerpusch, Wiebke Later, Martin Heller, Claus-Christian Glüer and Manfred J. Müller

Association of Pericardial Fat With Liver Fat and Insulin Sensitivity After Diet-Induced Weight Loss in Overweight Women

Obesity (2010) doi: 10. 1038

Lebenslauf von Thordis Agnethe Blöcker

verheiratet, fünf Kinder, wohnhaft in Flensburg

24.7.1975 Geburt in Lübeck

5/1994 Allgemeine Hochschulreife am Johanneum zu Lübeck

3/1995-9/1997 Studium der Humanmedizin (Vorklinik) an der Philippsuniversität Marburg; Physikum 9/1997

9/1997-9/1998 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin

9/1998 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

9/1998-3/2001 Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität Berlin

3/2001 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Elternzeit bis 9/2003

9/2003-9/2004 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel/ Praktisches Jahr an der Diako Flensburg

9/ 2004 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

seit 11/2004 Assistenzärztin in der Frauenklinik der Diako Flensburg

Danksagung

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. M. J. Müller für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Doktorarbeit an seinem Institut anzufertigen.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. med. M. Heller und Prof. Dr. rer. nat. C.-C. Glüer für die diagnostischen Möglichkeiten.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. oec. troph. Anja Bosy-Westphal für ihren unermüdlichen Einsatz und ihre zahlreichen Verbesserungsvorschläge. Eine bessere Betreuung ist unvorstellbar!

Auch Dr. oec. troph. Wiebke Later hat mir hilfreich zur Seite gestanden. Vielen Dank dafür!

Den Probandinnen danke ich für ihre Mitarbeit.

Marco Graba danke ich für die Hilfe beim Formatieren.

Schließlich gilt mein Dank natürlich meinem geliebten Mann und unseren wunderbaren Kindern sowie meinen Eltern für ihre moralische und praktische Unterstützung.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Flensburg, den 04.07.2011

gez.. Thordis Agnethe Blöcker